Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
1928
28
1930

Ueber einen neuen Fall von Alkaptonurie.

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Hessischen Ludwigs-Universität zu
Gießen

vorgelegt von

Walther Moser
aus Weilburg/Lahn

Gießen 1928

M. v. Nordheim'sche Buchdruckerei, Zella-Mehlis, Thür.
1929

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät zu Gießen

Referent:
Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Voit.

Meinem lieben Vater gewidmet.

Die eigentümliche Erscheinung des Nachdunkelns des Urins von der Oberfläche her beim Stehen wurde zuerst von Boedeker (1) im Jahre 1859 beobachtet, und zwar am Urin eines kachektischen Diabetikers. Bis zum Jahre 1908 wurden nach Fromherz (2) 58 Fälle dieser Art beschrieben. In den letzten Jahren ist noch eine Reihe von Fällen mitgeteilt worden. Diese seien mit ihren charakteristischen Symptomen kurz angeführt:

1. Wagner (3):

31jähriger Mann. Exitus an allgemeiner Tuberkulose. Familie frei. Quantitative Proben auf Homogentisinsäure positiv. Darstellung der Homogentisinsäure versucht; aber nicht sicher gelungen.

2. Adler (4):

Alkaptonurie seit frühester Jugend. Familie frei. Qualitative Proben auf Homogentisinsäure positiv. Tägliche Ausscheidung der Homogentisinsäure bei gewöhnlicher Kost etwa 7 g pro die. Keine Gelenkstörungen.

3. Eichhorst (5):

„Angeborene Alkaptonurie."
Keine Besonderheiten.

4. Poulsen (6):

„Ueber einen Fall von Alkaptonurie mit Ochronose."

23jähriger Mann. Vorher Alkaptonurie nicht bemerkt. Familie frei. Eltern nicht blutsverwandt. Qualitative Proben auf Homogentisinsäure positiv. Ausscheidung der Homogentisinsäure im Tagesharn 2 g Ochronose der Ohrknorpeln und Skleren; besonders in den Lidspalten.

5. O. Meyer (7):

Ochronose als Zufallsbefund bei der Leiche einer alten Frau.
Alkaptonurie wurde noch in der Leiche nachgewiesen.

6. Gebhard (8):

Ueber einen Fall von Alkaptonurie einer Tuberkulösen.

16jähriges Mädchen. Exitus an allgemeiner Tuberkulose. Alkaptonurie anscheinend seit der Geburt. Qualitative Proben positiv. Familie frei.

7.—8. Umber und Bürger (9):

2 Geschwister, 56jähriger Mann, 51jährige Frau. Bei beiden Ochronose und osteo-arthritis deformans.

9. Baldwin (10):

„Ein Fall von Alkaptonurie."

Aus der amerikanischen Literatur. Patient stammt aus Deutschland.

10. Matejka (11):

„Alkaptonurie."

Keine eingehenden Mitteilungen. Verfasser berichtet Verschwinden der Alkaptonurie nach anti-diabetischer Diät.

11. Scheltema (12):

„Mitteilung eines Falles von Alkaptonurie."
(Tijdschrift vor Geneeskund) Keine Einzelheiten.

12. Söderbergh (13):

„Wassermann'sche Reaktion im Blut bei Alkaptonurie."

Alkaptonurie. Homogentisinsäure nachgewiesen. Verfasser beobachtet ein Positiwerden der vorher negativen Wassermann'schen Reaktion durch Darreichung von Tyrosin.

13.—14. Ebstein (14):

„Zur klinischen Symptomatologie der Alkaptonurie."

2 Brüder: 52jähriger Mann mit Blasenbeschwerden und Gelenkstörungen. Qualitative Proben positiv. Darstellung des Bleisalzes, der Homogentisinsäure. Bei einem Bruder fanden sich ebenfalls die qualitativen Proben auf Homogentisinsäure. Beide wußten von ihrer Alkaptonurie nichts.

15.—18. Katsch (15):

„Eine Alkaptonurikerfamilie."

Von 9 Geschwistern 4 alkaptonurisch. Eltern frei, nicht blutsverwandt.

a) 16jähriger Sohn. Qualitative Proben prositiv. Dauer der Alkaptonurie anscheinend zeitlebens.

b) 4jähriges Mädchen. Schwerste Rachitis. Alkaptonurie zeitlebens. Homogentisinsäure nachgewiesen. Tagesausscheidung der Homogentisinsäure 1—2,5 g. Quotient H:N = 45—55 (Homogentisinsäure: Stickstoff).

c) Mädchen, starb einjährig an schwerster Rachitis, nach kurzer klinischer Beobachtung, während der Alkaptonurie nicht nachgewiesen wurde. Doch versichert die Mutter auf das bestimmteste, daß das Kind als Säugling schwarze Windeln gehabt habe.

d) Ein Zwilling, alkaptonurisch von Geburt an. Sonst keine Einzelheiten angegeben.

19. Widmark (16):

„Ein Fall von Alkaptonurie."

Keine Einzelheiten.

20.—23. Debenedetti (17):

„Familiäre Alkaptonurie."

Von 6 Geschwistern 4 Brüder alkaptonurisch. Familie frei in Ascendenz und Deszendenz. 2 von den Alkaptonurikern haben arthritische Beschwerden.

24. van Rey (18):

„Demonstration eines Falles von Alkaptonurie mit Ochronose."

45jährige Frau. Kein familiäres Auftreten. Eltern nicht blutsverwandt. Keine Gelenkschmerzen; aber ausgesprochene Ochronose. Homogentisinausscheidung bei gemischter Kost 3,5 g pro die.

25. David (19):

Exitus an Kehlkopfkarzinom. Bei der Sektion fand sich eine ausgesprochene Ochronose sämtlicher Knorpel und in Prostata und Niere große schwarze Konkremente. Alkaptonurie war zu Lebzeiten nicht erkannt worden.

26. Kleinschmidt (20):

„Ein Fall von endogener Ochronose bei Alkaptonurie."

Exitus 66jährig an den Folgen einer Hemiplegie. In den letzten drei Jahren Gelenkschmerzen. Familie frei. Eltern nicht blutsverwandt. Seit frühester Jugend bestand Alkaptonurie. Die Sektion ergab ausgedehnte Ochronose und arthritis deformans.

27. Köster (21):

„Ein Fall von Alkaptonurie und Ochronose."

68jähriger Mann. Seit frühster Jugend alkaptonurisch. Familie frei. In den letzten fünf Jahren Gelenkschmerzen. Ochronose, arthritis deformans. Qualitative Proben auf Homogentisinsäure positiv. Mit 64 Jahren Hemiplegie mit linksseitiger Lähmung.

28.—30. Cuthbert, C. Firmin (22):

„Heredity in alkaptonuria."

Eltern Geschwisterkinder. Von sechs Kindern drei alkaptonurisch. (2 Männer; 1 Frau.) Sonst keine weiteren Fälle in der Familie. Keine Einzelheiten.

31. Vöhtz (23):

„Genau beobachteter Fall von Alkaptonurie."

4jähriges Mädchen. Qualitative Proben der Homogentisinsäure positiv. Keine Besonderheiten. Der vierte in Skandinavien beobachtete Fall.

32. Redlich (24):

„Ein Fall von Alkaptonurie und Ochronose."

71jähriger Mann. Im letzten Jahr Gelenkschmerzen. Qualitative Proben auf Homogentisinsäure positiv. Ochronose. Sonst keine Besonderheiten.

33. Baar und Freud (25):

Alkaptonurie eines Mannes. Verfasser beobachtete ein Abfallen der Homogentisinsäureausscheidung nach Serum- und Milchinjektionen.

34. Seyfarth (26):

57jähriger Mann. Ochronose. Versteifung der Wirbelsäule. Befallensein von Hüft- und Kniegelenken. Exitus an Magenkarzinom. Sektion: ausgedehnte Osteoarthritis alkaptonurika. Schwarzgefärbte Konkremente, deren Untersuchung ergab, daß die Färbung nicht auf Homogentisinsäure, sondern auf einem dem Melanin nahe stehenden Körper hinwies. Es wird daher angenommen, daß Ochronose und Alkaptonurie auf chemisch differenten Körpern beruhe.

35. Kohlmann (27):

„Alkaptonurie und Ochronose."

52jähriger Mann. Blasenbeschwerden. Vater ebenfalls alkaptonurisch. Ausgedehnte Steinbildung in der Blase. Exitus infolge des Blasenleidens.

36. Meyer und Wolf (28):

„Alkaptonurie beim Pferde."

Verfasser berichtet über Alkaptonurie bei einem sehr heruntergekommenen Pferde, die durch Darstellung der Homogentisinsäure aus dem Harn nachgewiesen wurde.

Es handelt sich also um eine recht seltene Stoffwechselstörung, so daß es berechtigt ist, zunächst noch Einzelbeobachtungen zu veröffentlichen.

Ein neuer Fall von Alkaptonurie wurde in der medizinischen Klinik in Gießen in letzter Zeit beobachtet.

Es betraf einen 46jährigen Landwirt, der im Herbst 1926 zur Beobachtung wegen seines Herzleidens vom Versorgungsamt Gießen der medizinischen Klinik zu Gießen überwiesen wurde und bei dem als Nebenbefund die Diagnose „Alkaptonurie" gestellt werden konnte.

Anamnese:

Die Eltern des Patienten leben und sind gesund und frei von Alkaptonurie. Ein Bruder und eine Schwester sind gesund, verheiratet und haben gesunde, nicht alkaptonurische Kinder. Patient selbst ist in zweiter Ehe verheiratet; weder mit seiner ersten noch mit seiner zweiten Frau blutsverwandt. Aus seiner ersten wie aus seiner zweiten Ehe stammt je ein gesundes Kind. Patient hat als Kind Masern, Scharlach und Diphterie gehabt.

1899—1901 hat er aktiv gedient, 1901 kam er wegen Furunkulose ins Lazarett, nach deren Abheilung er an einer Gelbsucht mit leichten Schmerzen in der Lebergegend erkrankte. Er kam während dieser Krankheit sehr herunter. Der Urin war bierbraun, der Stuhl grau-weiß. Noch im Lazarett beobachtete er, daß der späterhin wieder hellklare Urin im Laufe von Stunden stark nachdunkelte, ein Umstand, den er in der Folgezeit bis auf den heutigen Tag immer wieder beobachten konnte. Die Leibwäsche war, sobald sie häufiger getragen, an den gelegentlich mit Urin benetzten Stellen braun gefärbt. Die Flecke verschwanden in der Wäsche nicht.

Im September 1901 wurde Patient vom Militärdienst entlassen. Er fühlte sich vollkommen wohl und versah zu Hause seine Landwirtschaft. Kurz danach traten ab und zu Schmerzen in den Gelenken auf. Neujahr 1905/06 brach er den rechten Fuß, was ohne Schaden ausheilte.

1913 bekam Patient wieder Schmerzen in der Lebergegend. Es wurde ihm zur Operation geraten. Ehe sich jedoch Patient dazu entschloß, verschwanden die Beschwerden wieder von selbst.

Er konnte danach wieder sehr gut arbeiten und hatte keinerlei Beschwerden.

Im Jahre 1914 rückte Patient als Fahrer einer Munitionskolonne ins Feld. Im November 1914 stürzte er beim Heuladen vom Wagen und schlug mit der linken Rippenbogenseite

auf ein Scheunentor. Wegen der sofort auftretenden Schmerzen an der Aufschlagseite und im Rücken bekam er Schonung. Die Schmerzen ließen zwar bald nach, aber es blieb im Rücken und in den Gliedern ein Steifigkeitsgefühl zurück. Gegen Weihnachten 1914 spürte er beim Gehen und Arbeiten Atemnot, noch mehr aber beim Bücken. Silvester 1914/15 bekam Patient ganz plötzlich einen Anfall von schwerster Atemnot mit Angstgefühl in der Herzgegend von ungefähr zwölf Stunden Dauer. Er kam deshalb in Lazarettbehandlung.

Es wurde röntgeologisch eine Erweiterung der Aorta festgestellt und Patient wurde 1916 als dienstuntauglich aus dem Heeresdienst entlassen.

Zu Hause konnte er nicht arbeiten, da er bei Bewegungen stechende Schmerzen auf der Brust und Atemnot in der gleichen Stärke wie vorher verspürte. Deshalb war er noch mehrmals in den Jahren 1916/17 in Lazarettbehandlung. Im Jahre 1918 konnte er wieder leichte Feldarbeit verrichten; aber jede schwerere Arbeit erzeugte vermehrte Atemnot und Stiche in der Herzgegend. Ferner bestand ein dauerndes Steifigkeitsgefühl in den Gliedern, und gelegentlich traten leichte Schmerzen in den Gelenken, besonders in den Knie- und Schultergelenken auf. Bis 1925 blieb der Zustand unverändert.

Im Jahre 1925 schwoll das rechte Knie an; außerdem bestanden dort starke Schmerzen, weswegen er gelegentlich zu Bett liegen mußte. Im Sommer 1926 besserte sich der Zustand allgemein, jedoch im September 1926 trat eine derartige Verschlimmerung ein, so daß er sich seitdem völlig arbeitsunfähig fühlt.

Status praesens:

46jähriger, 99,5 kg schwerer, 175 cm großer Mann mit starkem Fettpolster; kräftige Muskulatur, starker Knochenbau. Das Gesicht ist etwas gerötet, die übrige Haut und Schleimhäute sind gut durchblutet. Körpertemperatur regelrecht, keine Oedeme.

Augenbewegungen frei. Im rechten Auge findet sich auf der Linse ein kleiner strahliger, weißlicher Fleck (polständiger, angeborener Katarakt). Der Augenhintergrund ist beiderseits ohne Befund. Im Innern der Ohrmuschel sieht man am oberen Abschnitt des Anthelix, am Crus helicis, sowie im cavum conchae eine leicht blau-grünliche Verfärbung durch die Haut durchschimmern, die auf Druck nicht verschwindet. Nase äußerlich ohne Befund. Die Zunge ist feucht, nicht belegt. Gaumen und Rachenorgane ohne Besonderheiten. Am Hals keine Drüsenschwellungen.

Thorax: Der Brustkorb ist gut gewölbt und ausdehnungsfähig. Pulmones: Die Grenzen stehen vorne unten rechts in der Brustwarzenlinie an der sechsten Rippe, hinten unter beiderseits in Höhe des zwölften Brustwirbeldorns und sind überall leidlich gut verschieblich. Der Klopfschall ist etwas hypersonor; das Atmungsgeräusch bläschenförmig. Zeitweise Giemen und Pfeifen. Röntgendurchleuchtung und Fernaufnahme: Lungen ohne krankhafte Veränderungen.

Cor: Der Herzspitzenstoß eben fühlbar, nicht sichtbar im fünften Interkostalraum innerhalb der Mammillarlinie. Herzgrenze links in der Mammillarlinie rechts 1½ cm außerhalb des rechten Sternalrandes. Die Herztöne sind rein; der zweite Ton an der Spitze hat ganz leicht klingenden Charakter. Zweite Töne nicht akzentuiert. Im Röntgenbild erscheint der Schatten der Aorta verbreitert, sowohl im aszendierenden Teil als auch im Arcus aortae. Der Holzknecht'sche Raum ist hell. Der Querdurchmesser des Herzens beträgt nach der Fernaufnahme 13,9 cm.

Abdomen: Ohne Besonderheiten.

Extremitäten: In beiden Schulter- und Kniegelenken ist bei aktiven und passiven Bewegungen reichlich Knirschen zu fühlen und auch teilweise hörbar. In diesen Gelenken werden auch bei Bewegungen geringe Schmerzen angegeben. Beide Ellenbogengelenke sind angeblich bei Bewegungen schmerzhaft, ohne daß Knirschen fühlbar ist. Am rechten Unterschenkel bestehen geringgradige Krampfaderbildungen. Am os cuboid rechts springt ein bohnengroßes Knochenstück aus der normalen Konfiguration des Fußes vor. Beiderseits bestehen geringgradige Plattfüße. Sämtliche Gelenke sind aktiv wie passiv frei beweglich.

Nervensystem: Die Pupillenreaktion ist prompt auf Lichteinfall und bei Konvergenz. Die Pupillen sind beiderseits gleichrund und mittelweit.

Bauchdecken und Cremasterreflexe vorhanden, Patellar- und Achillessehnenreflexe sehr gut auslösbar. Kein Oppenheim, kein Babinski. Der Gang ist langsam und ungeschickt.

Blutbefund: Wassermannsche Reaktion negativ. Blutzucker beträgt 0,10 g.

Urin: Reaktion: sauer; Albumen: — Indikan, Urobilin, Urobilinogen, Aceton, Acetessigsäure negativ. Sediment: ohne Besonderheiten.

Die Harnmenge schwankte zwischen 850 und 1700 ccm. Das spezifische Gewicht lag um 1015.

Bei der Trommer'schen Probe tritt eine geringe Reduktion ein. Eine Drehung der Ebene des polarisierten Lichtes ist nicht erkennbar.

Die Farbe des frisch gelassenen Harnes ist nicht abnorm. Nach einigem Stehen nimmt der Urin von der Oberfläche her ausgehend eine tief dunkle Farbe an. Auf Zusatz von Alkali tritt schnell Braun-Schwarzfärbung ein. Bei Zusatz von ammoniakalischer Silberlösung tritt bereits in der Kälte ein Niederschlag von Silber auf.

Zur Identifizierung der Homogentisinsäure wurden nach Garrod 1000 ccm Harn nahe zum Kochen erhitzt, mit 60 g Bleiacetat versetzt und filtriert. Nach dem Erkalten fielen lange prismatische Kristalle aus, die nicht weiter untersucht wurden. Die an diesem Tage nach Wolkow und Baumann vorgenommene quantitative Bestimmung der Homogentisinsäure ergab eine Gesamttagesausscheidung von 3,75 g Homogentisinsäure, bei 1500 ccm Harn Tagesmenge. Der gleichzeitig bestimmte Gesamtstickstoff betrug 6,9 g. Mithin betrug der Quotient H : N = 54 (Homogentisinsäure zu Stickstoff).

Diagnose:

Es handelt sich also bei diesem Patienten um eine geringgradige Lungenerweiterung und um eine Arterienverkalkung, die sich in einem vergrößerten Schatten der Aorta kundgibt und die bereits zu einer Schwäche des Herzmuskels geführt hat. Ferner besteht eine Alkaptonurie mit Ochronose und ausgedehnten arthritischen Veränderungen.

Vergleichen wir nun die seit 1908 bekanntgewordenen und die bereits von Fromherz (2) bis zum Jahre 1908 zusammengestellten Fälle von Alkaptonurie, so zeigt sich zunächst wieder, daß diese Erkrankung mit Vorliebe das männliche Geschlecht befällt. In der Fromherz'schen Tabelle stehen 43 Männern 11 Frauen gegenüber. Bei den von uns zusammengestellten Fällen ist das Verhältnis Männer zu Frauen 21 : 8, wobei allerdings zu bemerken ist, daß bei einer Reihe von Berichten die Geschlechtsangabe fehlt. Auffällig ist ferner, daß die Alkaptonurie fast nur in Mitteleuropa vorzukommen scheint. In der von 1920 an durchsuchten amerikanischen Literatur fand sich lediglich die Mitteilung eines einzigen Falles von Alkaptonurie in Amerika, dessen Träger jedoch aus Deutschland stammte (10). Ueber einen Fall familiärer Alkaptonurie wird aus Asti (Italien) (17) berichtet und eine Alkaptonurikerfamilie wurde in England entdeckt (22). In Skandinavien wurden im ganzen bisher nur vier Fälle beobachtet.

Was die Heredität anlangt, so findet sich in der hier gegebenen Zusammenstellung ein familiäres Auftreten fünfmal. Katsch (15) berichtet von einer Familie, in der von neun Kindern vier alkaptonurisch sind. Die Eltern sind nicht blutsverwandt; Debenedetti (17) fand von sechs Geschwistern bei blutsverwandten Eltern vier alkaptonurisch und in dem Guth-

bert'schen Fall (22) waren ebenfalls bei Blutsverwandtschaft der Eltern von sechs Kindern drei alkaptonurisch; im Falle Kohlmann (27) wurde Alkaptonurie bei Vater und Sohn festgestellt; Ebstein (14) berichtet von zwei alkaptonurischen Brüdern; in allen anderen Fällen handelt es sich um singuläres Auftreten der Alkaptonurie.

Bezüglich der Dauer der Ausscheidung der Homogentisinsäure ist zu bemerken, daß eigentlich in allen Fällen, in denen das Schicksal des Patienten bis zur Kindheit zurückverfolgt werden konnte, die Alkaptonurie anscheinend zeitlebens bestand. Unser Patient wurde erst auf das eigentümliche Verhalten seines Harnes aufmerksam, als er anläßlich einer während der Militärdienstzeit durchgemachten Gelbsucht seinem Harn mehr Beachtung zuzuwenden begann. Es besteht jedoch keinerlei Veranlassung, anzunehmen, daß die Alkaptonurie erst zu dieser Zeit entstanden ist. In manchen Fällen sahen einige Autoren die Alkaptonurie zeitweilig verschwinden oder auf ein Minimum zurückgehen. Wir werden auf diesen Punkt später noch zurückkommen.

Bezüglich der Häufigkeit des Vorkommens der Alkaptonurie ist zu betonen, daß diese Erkrankung doch recht selten beobachtet wird. Bis zum Jahre 1908 wurden 58 Fälle beschrieben und in den folgenden 20 Jahren sind, wie aus unserer Zusammenstellung hervorgeht, 36 hinzugekommen. Seitdem man erkannt hat, daß das Studium der Stoffwechselanomalien nicht nur ihrer selbst wegen, sondern vor allen Dingen deshalb größtes Interesse beansprucht, weil sie einen Rückschluß auf den Stoffumsatz auch im normalen Organismus zulassen, hat man sich mit besonderem Eifer auch der Erforschung der Alkaptonurie gewidmet, und wenn trotzdem in den letzten 20 Jahren nicht mehr als 36 Fälle bekannt geworden sind, so geht daraus hervor, daß die Alkaptonurie doch eine recht seltene Erkrankung darstellen muß. Erwähnt sei an dieser Stelle noch, daß die Alkaptonurie nicht nur beim Menschen, sondern auch in einem Falle am Tier, bei einem sehr heruntergekommenen Pferde beobachtet und die Diagnose durch die Darstellung der Homogentisinsäure aus dem Harne sichergestellt wurde. (28)

Welches ist nun das Wesen der alkaptonurischen Stoffwechselstörung? Zu dieser Frage ist in den letzten 20 Jahren nichts hinzugekommen, das unsere Ansicht über die führende Rolle der Homogentisinsäure dabei wesentlich geändert hätte. Es steht fest, daß es sich bei dem zur Ausscheidung gelangenden Alkapton um Homogentisinsäure, daß heißt um 2—5 Dioxyphenylessigsäure handelt. Diese nimmt beim Stehen an der Luft wie die anderen Di- und Trioxyphenole Sauerstoff auf und färbt sich dadurch schwarz. Bei den allerersten Isolierungsversuchen wurde aus dem Alkaptonharn Brenzkatechin

gewonnen (1875) und später (1889) gelang es Kirch (29) aus dem Alkaptonharn eine neue Säure darzustellen, die er Uroleucinsäure nannte, die Alkaptoneigenschaften besaß, und die Hupper (30) als Hydrochinonmilchsäure ansah. Diese konnte jedoch einige Jahre darauf von Garrod (31) selbst aus dem Alkaptonharn der Kirk'schen Fälle nicht mehr aufgefunden werden und es wurde auch weiterhin der Nachweis gebracht, daß die Uroleucinsäure, deren chemische Zusammensetzung unbekannt geblieben ist, mit Hydrochinonmilchsäure nicht identisch ist. Jedenfalls sind die Fälle, in denen die Uroleucinsäure als Ursache der Alkaptonurie angesehen wurde, unklar geblieben und in den letzten 20 Jahren wurde nur in einem einzigen Falle beim Versuch des Nachweises der Homogentisinsäure aus Alkaptonharn Homogentisinsäure nicht gefunden, sondern eine Säure isoliert (3), die sich bei der Elementaranalyse im Wasserstoffgehalt sehr wesentlich von der Homogentisinsäure unterschied, aber nicht sicher identifiziert werden konnte. In den anderen Fällen unserer Zusammenstellung wurde 3 mal die Homogentisinsäure als Ursache der Alkaptonurie nachgewiesen und 2 mal wurde das Bleisalz dargestellt. In den übrigen Fällen wurde die Darstellung der Homogentisinsäure im Alkaptonharn nicht versucht. Aus alle dem genannten geht hervor, daß als sichere Ursache der alkaptonurischen Stoffwechselstörung bisher nur die Homogentisinsäure inbetracht kommt. Ob daneben noch andere Substanzen Alkaptonbilder sind, bleibt zweifelhaft.

Jedenfalls erscheinen uns die Versuche von Seyfarth (26), der in schwarzgefärbten Konkrementen einer ochronotischen Leiche nicht Homogentisinsäure, sondern einen dem Melanin nahestehenden Körper als Ursache der Schwarzfärbung fand, keinerlei Beweiskraft dafür zu haben, daß die Alkaptonurie der betreffenden Person nicht durch Homogentisinsäure bedingt war. Handelt es sich doch hierbei um eine recht labile Substanz, die sich, wie die spontane Schwarzfärbung zeigt, sehr leicht verändert.

Die vom Alkaptonuriker ausgeschiedene Homogentisinsäure entsteht — auch in dieser Beziehung hat sich in den letzten 20 Jahren unsere Anschauung nicht geändert — lediglich aus den beiden Aminosäuren Tyrosin und Phenylylanin, die als einzige von den bei Alkaptonurikern verfütterte Substanzen zu einer Steigerung der Homogentisinsäureausscheidung führen. Bei dem Tyrosin kommt es dabei zu einer Umlagerung der Oxy-gruppe von der Para- in die Metastellung und zur Einführung einer zweiten Hydroxylgruppe und bei dem Phenylalanin werden 2 Oxygruppen eingeführt und bei beiden Aminosäuren wird die Propionsäurekette zur Essigsäure abgebaut.

Die Homogentisinsäure ist mit großer Wahrscheinlichkeit als normales intermediäres Stoffwechselprodukt anzusehen,

denn im normalen Organismus kann diese Alkaptonsäure vollständig verbrannt werden, wenn die eingeführte Menge eine gewisse Grenze nicht übersteigt. (32, 33, 34) Ferner konnte bei Durchblutungsversuchen nachgewiesen werden (35), daß von der überlebenden Leber Homogentisinsäure ebenso wie Tyrosin und Phenylalanin in Aceton oder Acetessigsäure übergeführt wird. Schließlich fand Abderhalden (36) nach Verfütterung großer Mengen von Tyrosin beim Normalen spurweise Homogentisinsäure im Harn. Es muß daher angenommen werden, daß beim Alkaptonuriker die Stoffwechselstörung darin besteht, daß die Fähigkeit verloren geht, die Homogentisinsäure weiter zu verbrennen. Mittelbach (37) ist der Ansicht, daß es sich hierbei um einen Fermentdefekt handele und diese Annahme erhielt eine große Stütze durch die Mitteilung von Groß und Allard (38), die in Invitroversuchen zeigen konnten, daß die normalem Serum zugesetzte Homogentisinsäure abgebaut wurde, während Alkaptonurikerserum diese Eigenschaft nicht besaß. Durch die Versuche von Katsch und Stern (39) aber wird die Annahme eines Fermentdefekts unwahrscheinlich. Katsch fand nämlich, daß die Homogentisinsäure im Brutschrank auch verschwand, wenn statt Normalserum nur destilliertes Wasser zugesetzt wurde und er schloß aus diesen Versuchen, daß die Tatsache des Nichtverschwindens der Homogentisinsäure aus dem Alkaptonurikerserum nicht auf einem Fermentdefekt beruhen könne, sondern dadurch bedingt sei, daß in dem Alkaptonurikerserum eine Substanz vorhanden sein müsse, die die Oxydation der Homogentisinsäure hemme.

Die Tagesmenge der Homogentisinsäureausscheidung bei den einzelnen Alkaptonurikern schwankt innerhalb großer Grenzen. Wir fanden bei unserem Alkaptonuriker 3,75 g Homogentisinsäure im Tagesharn nach vorangegangener gemischter Kost. In den mitgeteilten anderen Fällen schwankte sie zwischen 1 und 7 g pro die. Doch ist die Ausscheidung beim Alkaptonuriker nicht konstant. Untersucht man das Verhältnis der Homogentisinsäureausscheidung zur Stickstoffausscheidung (Quotient H : N), so findet man auch bei demselben Alkaptonuriker mitunter Schwankungen dieses Quotienten. Das heißt also, daß beim Alkaptonuriker das Tyrosin und Phenylalanin aus dem zerfallenden Eiweiß in wechselnden Mengenverhältnissen als Homogentisinsäure im Harn erscheint. Es muß daher entweder angenommen werden, daß das Unvermögen der Homogentisinsäure im Harn erscheint. Es muß daher entweder angenommen werden, daß das Unvermögen der Homogentisinsäureverbrennung kein totales ist oder aber es müssen dem Organismus, auch dem alkaptonurischen verschiedene Wege zur Verfügung stehen, die beiden genannten aromatischen Aminosäuren abzubauen, von denen nur der eine über die

Homogentisinsäure führt. Für die letztere Annahme, das heißt für die Dreigeleisigkeit des Abbaues des Tyrosins und Phenylalanins, spricht der Umstand, daß beim Alkaptonuriker künstlich eingeführte Homogentisinsäure in der Regel nahezu total im Urin wiedergefunden wird. Von dem verfütterten Tyrosin hingegen fand Fromherz (2) nur 75 Prozent der theoretisch möglichen Homogentisinsäuremenge, während Langstein und Meyer (40) sowie Katsch und Keller (41) noch wesentlich geringere Ausbeuten hatten. Für die Zweigeleisigkeit des Abbaues sprechen ferner ältere Versuche Dakins (42), der zeigen konnte, daß Paramethylphenylalanin und Paramethyloxyphenylalanin vom Normalen und vom Alkaptonuriker verbrannt werden, und daß sie bei der Durchblutung der überlebenden Leber in Acetessigsäure und Aceton übergehen. Es muß also für aromatische Körper, die nicht alkaptonbildend, aber den Alkaptonbildnern nahe verwandt sind, einen Abbauweg geben, der nicht über die Homogentisinsäure führt und auch beim Alkaptonuriker gangbar ist. Die Konstanz des Verhältnisses Homogentisinsäure zu Stickstoff (H : N), die in verschiedenen Stoffwechselversuchen gefunden wurde, wäre nach Fromherz ein Ausdruck dafür, daß die verschiedenen Abbauwege für gewöhnlich in bestimmten quantitativen Verhältnis zu einander begangen werden.

Die Alkaptonurie des Alkaptonurikers kann unter verschiedenen Umständen zurückgehen. So fanden Baar und Freud (25) ein Abfallen der Homogentisinsäureausscheidung nach Serum- und Milchinjektionen, und Mateyka (11) berichtet von einem Verschwinden der Alpaktonurie nach antidiabetischer Diät. Schließlich machte Katsch (39) die Feststellung, daß die Alkaptonurie gesetzmäßig verschwindet, wenn der Alkaptonuriker in den Zustand der Acetonaemie versetzt wird. Es bleibt hierbei die Frage offen, ob in diesen Fällen Tyrosin und Phenylalanin auf dem nicht über die Homogentisinsäure führenden Weg abgebaut werden, oder ob der Alkaptonuriker im Zustand der Acetonaemie die Fähigkeit erwirbt, Homogentisinsäure zu verbrennen. Man müßte zur Erklärung der letzten Hypothese dann annehmen, daß der nach den Untersuchungen von Katsch die Homogentisinsäureverbrennung hemmende Antikörper irgendwie, vielleicht durch Bindung an Acetessigsäure, unwirksam gemacht würde. Versuche, die zur Klärung dieser Frage führen könnten und die nach Katsch darin bestehen müßten, einen durch Herbeiführung einer Acetonaemie homogentisinsäurefreigemachten Alkaptonuriker Homogentisinsäure zuzuführen und ihre Menge zu verfolgen, sind bisher noch nicht angestellt worden. Doch spricht ein von Katsch an einem Hungerkünstler durchgeführter Versuch, bei dem nach normaler Ernährung zugeführte Homogentisinsäure restlos verbrannt wurde, während im Hungerzustande bei Acetonurie nach Zu-

führung der gleichen Menge Homogentisinsäure Alkaptonurie auftrat, an sich nicht dafür, daß im Zustand der Acetonaemie ein gesteigertes Verbrennungsvermögen für Homogentisinsäure besteht, und es erscheint daher wahrscheinlicher, daß das zeitweise Verschwinden des Alkaptons aus dem Alkaptonurikerharn darauf zurückzuführen ist, daß unter gewissen Umständen, wie zum Beispiel bei der Acetonaemie, Tyrosin und Phenylalanin auf einem nicht über die Homogentisinsäure führenden Wege abgebaut werden.

Bezüglich der Störungen und Krankheiten, die bei alkaptonurischen Patienten beobachtet wurden, ist zu sagen, daß oft die eigenartige Erscheinung des Harns die einzige Veränderung darstellt, die der Alkaptonuriker dem Gesunden gegenüber zeigt. So fehlen in unseren Fällen 17 mal jegliche Besonderheiten, und die Alkaptonurie wurde nur mehr oder weniger zufällig erkannt, in einem Falle sogar erst bei der Sektion. Mehrfach zeigt sich die Alkaptonurie mit anderen Erkrankungen kombiniert. So starben zwei von den Alkaptonurikern an disseminierter Tuberkulose, bei zweien wurde ein Karzinom des Magens beziehungsweise des Kehlkopfs festgestellt. Zwei Schwestern starben an schwerster Rachitis in frühester Jugend. Es besteht keine Veranlassung, in diesen Fällen die betreffenden Krankheiten mit der bestehenden Alkaptonurie in Zusammenhang zu bringen. In drei von den uns zusammengestellten Fällen fanden sich Blasenbeschwerden, und bei der Zystoskopie, beziehungsweise den Sektionen wurden schwarzgefärbte Konkremente festgestellt. Es ist als sehr wahrscheinlich anzunehmen, daß die Schwarzfärbung der Harnwegesteine durch Umwandlungsprodukte der Homogentisinsäure bedingt war und die Annahme, daß durch die Alkaptonurie das Steinleiden zum mindesten verschlimmert wurde, ist nicht von der Hand zu weisen. Ganz sicher erscheint jedoch ein Zusammenhang der Alkaptonurie mit Gelenkbeschwerden und dem Auftreten arthritischer Veränderungen. Finden wir doch bei fast allen älteren Alkaptonurikern — auch unser Patient ist dazu zu rechnen —, daß sie über Gelenkschmerzen klagen oder daß direkt arthritische Veränderungen im Sinne einer deformierenden Gelenkentzündung nachgewiesen wurden. (In den 36 von uns mitgeteilten Fällen bei neun älteren Alkaptonurikern.) Es muß daher der bei der Alkaptonurie auftretenden Ochronose eine wesentliche Bedeutung bei der Entstehung der Gelenkveränderungen zukommen. Die Ochronose wurde zuerst von Virchow beschrieben und beruht sicherlich auf der Ablagerung umgewandelter Homogentisinsäure in den Knorpeln und in der Gefäßintima und begünstigt offenbar das Entarten der Gelenke im Sinne einer arthritis deformans. Es ist daher durchaus berechtigt, von einer arthritis beziehungsweise einer Arthrosis deformans alkaptonurica zu sprechen, und alle Beurteiler sind

sich in der großen Bedeutung der Alkaptonurie für das Auftreten arthritischer Veränderungen einig, seit zuerst Groß und Allard (43) eine hartnäckige chronische arthritis ihres Patienten mit der Ochronose und Alkaptonurie in ursächlichem Zusammenhang brachten. Dieselben Autoren glaubten auch eine besonders schlechte Heilungstendenz von Wunden und eine auffällige Neigung zu eitrigen Entzündungen mit der bestehenden Alkaptonurie in Verbindung bringen zu sollen. Dafür finden sich jedoch in den von uns mitgeteilten Fällen keinerlei Anhaltspunkte.

Zusammenfassung:

Es wird ein neuer Fall von Alkaptonurie mitgeteilt und die in den letzten 20 Jahren von anderer Seite veröffentlichten Fälle von Alkaptonurie einer vergleichenden Untersuchung unterzogen. Es ergibt sich hierbei, daß die Alkaptonurie eine recht seltene Stoffwechselanomalie darstellt und vorwiegend Männer befällt. Sie beruht auf einer Ausscheidung der Homogentisinsäure im Harn, beziehungsweise auf einer Ablagerung eines Umwandlungsproduktes derselben in Knorpeln, Gelenken oder etwaigen Konkrementen.

Die Ursache der Alkaptonurie besteht in einem Unvermögen, im Körper entstandene oder in den Körper eingeführte Homogentisinsäure zu verbrennen, eine Eigenschaft, die nach Katsch auf der Anwesenheit einer die Verbrennung hemmenden Substanz beruht.

Die Homogentisinsäure stellt ein normales Abbauprodukt der aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin dar. Der Abbau der genannten Aminosäuren kann jedoch auch auf anderem Wege erfolgen. Auf diesem Umstande beruht die Tatsache, daß die Alkaptonausscheidung bei der Alkaptonurie unter gewissen Umständen verschwindet.

Die Ablagerung von Umwandlungsprodukten der Homogentisinsäure in den Gelenken führt bei älteren Alkaptonurikern in der Regel zu arthritischen Veränderungen.

Ich möchte es nicht versäumen, auch an dieser Stelle noch einmal meinem sehr verehrten Lehrer, Herrn Geh. Medizinalrat Professor Dr. Voit, meinen Dank auszusprechen für die freundliche Ueberlassung des Themas der vorliegenden Dissertation.

Literatur.

1. Boedecker, Zeitschrift für rationelle Medizin. Bd. 7 S. 130. Jahrg. 1859.
2. Fromherz, Inaugural-Dissertation: Ueber Alkaptonurie Jahrgang 1908 aus Freiburg.
3. Wagner, Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. 65. S. 119, Jahrg. 1908.
4. Adler, Münchener medizinische Wochenschrift. Jahrg. 1909 S. 786.
5. Eichhorst, Deutsche medizinische Wochenschrift. Jahrgang 1910. S. 2337.
6. Poulsen, Münchener medizinische Wochenschrift. Jahrg. 1912 S. 364.
7. O. Meyer, Medizinische Klinik. Jahrg. 1912 S. 2009.
8. Gebhard, Virchows Archiv. Bd. 213. S. 312. Jahrg. 1913.
9. Umber u. Bürger, Deutsche medizinische Wochenschrift. Jahrg. 1913. S. 2337.
10. Baldwin, American Journal of med. sciences. Jahrg. 1913. 1.
11. Matejka, Deutsche medizinische Wochenschrift. Jahrg. 1914 S. 143.
12. Scheltema, Deutsche medizinische Wochenschrift, Jahrgang 1914. S. 1132.
13. Söderbergh, Neurologsiches Zentralblatt. Jahrg. 1914. Bd. 33. S. 25.
14. Ebstein, Münchener medizinische Wochenschrift. Jahrgang 1918, S. 369.
15. Katsch, Münchener medizinische Wochenschrift. Jahrgang 1918, S. 1337.
16. Widmark, Medizinische Klinik. Jahrg. 1920. S. 1329.
17. Debenedetti (Asti), Medizinische Klinik. Jahrgang 1921. S. 791.
18. van Rey, Deutsche medizinische Wochenschrift. Jahrgang 1921. S. 202.
19. David, Deutsche klinische Wochenschrift. Jahrgang 1922. Bd. 2. S. 1862.
20. Kleinschmidt, Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. Bd. 28. S. 73. Jahrg. 1922.
21. Köster, Deutsche medizinische Wochenschrift. Jahrg. 1922. S. 863.
22. Cuthbert, C. Firmin, Lancet Bd. 204. Nr. 12. S. 593—94. Jahrgang 1923.
23. Vöhtz (Resnes), Medizinische Klinik. Jahrgang 1924. S. 503.
24. Redlich, Klinische Wochenschrift. Jahrgang 1926. S. 86.
25. Baar u. Freud, Deutsche medizinische Wochenschrift. Jahrg. 1926. S. 42.
26. Seyfarth, Medizinische Klinik. Jahrg. 1927. S. 1126.
27. Kohlmann, Medizinische Klinik. Jahrg. 1927. S. 804.

28. Meyer u. Wolf, Berliner Tierärztliche Wochenschrift. Jahrg. 1920. S. 284.
29. Kirk, Journal of anatomy and physiology. Bd. 23. S. 69. Jahrgang 1889.
30. Huppert, Deutsches Archiv für klinische Medizin. Jahrgang 1899. Bd. 64. S. 129.
31. Garrod, About alkaptonuria. Lancet 1901. Bd. 2. S. 1484.
32. Abderhalden, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 53. S. 464. (1907)
33. Embden, Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. 2. Mitteilung H. Bd. 18. S. 304. Jahrg. 1893.
34. Falta, Deutsches Archiv für Klinische Medizin. Bd. 81. S. 231. Jahrg. 1904.
35. Embden, Hofmeisters Beiträge 8. S. 129. Jahrg. 1906.
36. Abderhalden, Zeitschrift für physikalische Chemie. Bd. 77. S. 454. (1923)
37. Mittelbach, Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 71. S. 50. Jahrg. 1901.
38. Gross u. Allard, Biochemische Zeitschrift. Bd. 61. S. 163. (1914)
39. Katsch u. Stern, Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 151. S. 329. (1926)
40. Langstein u. Meyer, Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 78. S. 161. (1903)
41. Keller auf Veranlassung von Katsch), Frankfurter Dissertation 1922.
42. Dakin, The chemikal nature of alc. Journ. of. biol. Chem. 9. 151. (1911)
43. Gross u. Allard, Alkaptonurie und Ochronose. Mitteilung aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Bd. 19. Heft 1. S. 24 (1908)

Lebenslauf.

Als Sohn des Sanitätsrates Dr. med. R. Moser wurde ich, Karl Wilhelm Walther Moser, am 6. April 1904 in Weilburg a. d. Lahn geboren.

Von Ostern 1910 bis Ostern 1914 war ich in der Volksschule zu Weilburg, wurde Ostern 1914 in die Sexta des humanistischen Gymnasiums in Weilburg aufgenommen, wo ich im Februar 1923 die Reifeprüfung bestand. Ich verließ die Schule, um Medizin zu studieren und bezog deshalb die Universität München. Meine Studien setzte ich später in Erlangen und Gießen fort. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 3. September 1928 in Gießen. Am 3. September 1928 habe ich das praktische Jahr als Medizinalpraktikant am evangelischen Krankenhaus Köln-Lindenthal begonnen.